

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

JP 05-213,729

Translated from Japanese by the Ralph McElroy Co., Custom Division
P.O. Box 4828, Austin, Texas 78765 USA

JAPANESE PATENT OFFICE
PATENT JOURNAL
KOKAI PATENT APPLICATION NO. HEI 5[1993]-213729

Technical Disclosure Section

Int. Cl. ⁵ :	A 61 K 7/42 7/00
Sequence Nos. for Office Use:	7252-4C 9165-4C 9165-4C
Application No.:	Hei 4[1992]-16533
Application Date:	January 31, 1992
Publication Date:	August 24, 1993
No. of Claims:	1 (Total of 9 pages)
Examination Request:	Not requested

MELANISM INHIBITOR

Inventors:	Takashi Kitayama 2168, Basho, Kami, Mitsukawa-cho, Kami, Kochi-hun, Tochigi-ken (Kao Kamimitsukawa Shataku 1-301)
------------	--

Masatomo Ando
4701-25, Hon-cho, Goko,
Utsunomiya-shi,
Tochigi-ken

Yoshinori Nishikawa
251-33, Karinuma-cho,
Utsunomiya-shi,
Tochigi-ken

Genji Imokawa
1022-89, Himuro-cho,
Utsunomiya-shi,
Tochigi-ken

Hiroko Shirokura
561-10, Yamamoto-cho,
Utsunomiya-shi,
Tochigi-ken

Tsuyoshi Kobayashi
4594, Ichihaniwa,
Ichigai-shi, Haga-gun,
Tochigi-ken E-101

Applicant:

000000918
Kao Corporation
1-14-10 Kayaba-cho,
Nipponbashi, Chuo-ku,
Tokyo

Agents:

Mitsuyuki Ariga,
patent attorney,
and 2 others

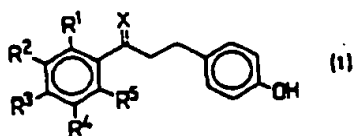
[There are no amendments to this patent.]

Abstract

Constitution

A melanism inhibitor containing, as an active ingredient, the dihydrochalcone derivative of Formula (1):

[Structure 1]



(in the formula, R¹ through R⁵ may be the same or different, and represent hydrogen, hydroxyl groups, amino groups, or lower alkyl groups; X represents hydrogen, oxygen, or a hydroxyl group; and the broken line represents the possible existence of a double bond).

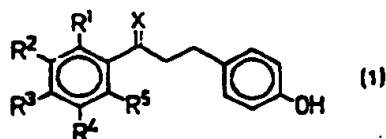
Effect

Since a melanism inhibitor of the present invention is effective to improve pigmentation, it can be applied locally on an area of the skin having spots, freckles, or which is pigmented after suntan to treat or improve the area, and to obtain a normal skin color. The dihydrochalcone derivative (1) contained as an active ingredient can be easily mixed with a cosmetic base.

Claim

1. A melanism inhibitor containing as an active ingredient dihydrochalcone derivative of Eormula (1):

[Structure 1]



(in the formula, R¹ through R⁵ may be the same or different, and represent hydrogen, hydroxyl groups, amino groups, or lower alkyl groups; X represents hydrogen, oxygen, or a hydroxyl group; and the broken line represents the possible existence of a double bond).

[0001]

Industrial application field

The present invention is concerned with a melanism inhibitor containing a dichalcone derivative as an active ingredient.

[0002]

Prior art

As the formation of spots or freckles and [of darkened] pigmentation caused by suntan have increased, and as the spots, freckles, or the pigmented area tend to stay on the skin due to aging, both middle-aged and elderly people have skin problems. It has not been determined how pigmentation occurs. It is assumed that melanism is accelerated in the melanocytes of the skin by sunlight, especially ultraviolet rays, or by a hormone stimulating the melanocytes. Cornification in the keratinocytes of skin slows down during aging, causing the clinical increase of pigmentation (increase of concentration of melanosomes). The pigmentation occurs locally in the skin, resulting in an obvious color difference from the normal skin color around it.

[0003]

The development of a chemical able to provide a normal skin color for the area of pigmented skin was desired. Many agents have been developed and commercially sold. Cosmetics containing a vitamin C (L-ascorbic acid) derivative which had good reducibility were used. However, the agents had poor stability and were not effective when they were used topically.

[0004]

Hydroquinone was used as a chemical for treating these spots or for bleaching the skin of black people in European countries

or in the U.S. The compound was not safe (irritating, allergenic), and the compound produced white spots. So, it could not be used as an agent. A variety of melanism inhibitors were reported, including isoflavone derivatives (Japanese Kokai Patent Application No. Sho 58[1983]-225004) and p-hydroxycinnamic acid derivatives (Japanese Kokai Patent Application No. Sho 59[1984]-196813) or p-hydroxycinnamic acid amide derivatives (Japanese Kokai Patent Application No. Sho 62[1987]-56459. However, no compound which effectively improved pigmentation and easily mixed with a cosmetic base was known.

[0005]

Problems to be solved by the invention

The purpose of the present invention is to provide a melanism inhibitor effective for the improvement of pigmentation and easily mixed with a cosmetic base.

[0006]

Means to solve the problem

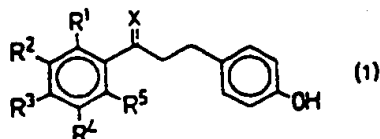
Research on the mechanism of melanism was undertaken by the inventors to obtain a compound that could reduce pigmentation or completely reverse the skin pigmentation; it was found that specific type of dihydrochalcone derivative was effective to inhibit melanism. Then, the present invention was completed.

[0007]

Therefore, the present invention provides a melanism inhibitor containing as an active ingredient dihydrochalcone derivatives of Formula (1):

[0008]

[Structure 2]



(in the formula, R¹ through R⁵ may be the same or different, and represent hydrogen, hydroxyl groups, amino groups, or lower alkyl groups; X represents hydrogen, oxygen, or a hydroxyl group; and the broken line represents the possible existence of a double bond). Examples of lower alkyl groups contained in the above-mentioned formula (1) include alkyl groups with 1 to 5 carbons (methyl group, ethyl group, n-propyl group, isopropyl group).

[0010]

Examples of dihydrochalcone derivatives (1) used in the present invention include 2,4-dihydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone, p-hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone, p-methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone,

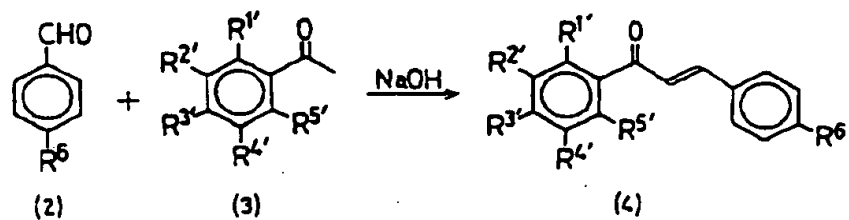
4-hydroxy-2-methylphenetyl-p-hydroxyphenetyl ketone,
2-methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone,
p-methoxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone,
2-methoxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone,
2-aminophenyl-p-methoxyphenetyl ketone, 2-hydroxyphenylphenetyl
ketone, and 1-(p-hydroxyphenyl)-3-(p-hydroxyphenyl) 1-propanol.
2-Aminophenyl-p-hydroxyphenetyl ketone is especially suitable.

[0011]

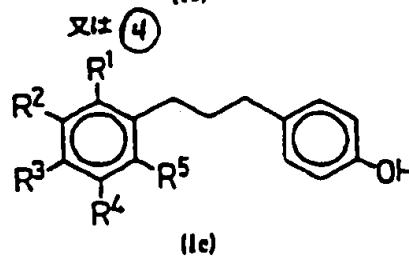
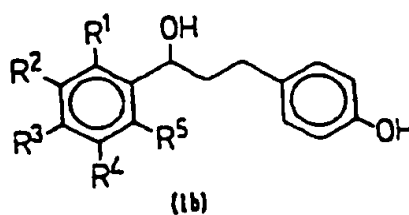
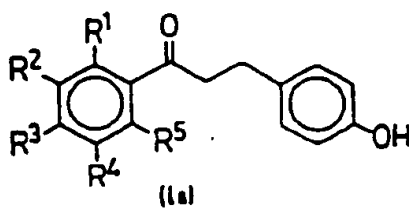
The dihydrochalcone derivatives (1) can be made by a method described in the reference (such as T.A. Geissman and R. O. Clinton, J. Am. Chem. Soc., 68:697 (1946)), or other methods based on that method. The chalcone derivative (4) is made by performing aldol condensation of either p-hydroxybenzaldehyde or its hydroxyl-group-protecting compound (2) with an acetophenone derivative (3), described by the following reaction formulas. Compound (1a) is obtained by removing the protecting group then hydrogenating, and either compound (1b) containing X representing a hydroxyl group or compound (1c) containing X representing hydrogen is obtained by reducing a carbonyl group:

[0012]

[Structure 3]



- ① (A) 保護基がメチル基の場合
 1) R^6 2) R^6
- ② (B) 保護基がベンジル基の場合
 R^6



Key: 1 (A) in the case of a protecting group which is a methyl group

- 2 (B) ion the case of a protecting group which is a
benzyl group
- 3 Etc.
- 4 Or

[0013]

(In the formula, R^6 represents a hydroxyl group, a methoxyl group, or a benzyloxyl group; $R^{1'}$ through $R^{5'}$ may be the same or different and represent hydrogen, hydroxyl groups, amino groups, lower alkyl groups, methoxyl groups, or benzyloxyl groups; and R^1 through R^5 are same as the above-mentioned $R^{1'}$ through $R^{5'}$).

[0014]

A melanism inhibitor of the present invention can contain one or more of the above-mentioned dihydrochalcone derivatives (1). The content is suitably 0.01-50 wt%, especially 0.1-20 wt%, in the entire composition.

[0015]

A melanism inhibitor of the present invention can be used to make a various formulation. However, it is suitably used to mak the cosmetics, such as lotions, emulsions, creams, ointments, sticks, solutions made with an organic solvent masks, and gels.

[0016]

A melanism inhibitor of the present invention can contain any required component besides the dihydrochalcone derivative (1) in an amount that does not interrupt the effect of the present invention. Depending on the type, the components able to be contained in the conventional cosmetics include distilled water, ethanol, oily components, moisturizers, viscosity-increasing agents, preservatives, emulsifiers, medicinal components, powders, perfumes, emulsion stabilizers, and pH adjusting agents.

[0017]

Examples include oily components such as liquid paraffin, Vaseline, paraffin wax, squalane, beeswax, carnauba wax, olive oil, lanolin, higher alcohol, fatty acid, Synthesis ester oil of higher alcohol and fatty acid, or silicone oil; moisturizers such as sorbitol, xylitol, glycerin, maltitol, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, 1,4-butylene glycol, sodium pyrrolidone carboxylate, lactic acid, sodium lactate, polyoxypropylene fatty acid ester, or polyethylene glycol; viscosity-increasing agents such as water-soluble polymers (carboxyvinyl polymer, carboxymethylcellulose, polyvinyl alcohol, carrageenan, or gelatin) or electrolytes (sodium chloride or potassium chloride); preservatives such as nonionic surfactants (urea, methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben, or sodium paraben); emulsifiers such as polyoxyethylene alkyl ether, polyoxyethylene fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, glycerin fatty acid ester, polyglycerin fatty acid ester, polyoxyethylene glycerin fatty acid ester, polyoxyethylene

hardened castor oil, or polyoxyethylene sorbitol fatty acid ester; powders such as talc, sericite, mica, kaolin, silica, bentonite, vermiculite, zinc oxide, mica, titanium mica, titanium oxide, magnesium oxide, zirconium oxide, barium sulfate, iron oxide red, iron oxide, or ultramarine; pH-adjusting agents such as buffers (lactic acid-sodium lactate or citric acid-sodium citrate). A variety of active ingredients including allantoin, vitamin E derivatives, glycyrrhizin, ascorbic acid derivative, kojic acid, arbutin, pantetheine acid derivative, placenta extract, anti-inflammatory, coicis semen yokuinin, and various plant extracts can be added to increase the melanism inhibition effect. Cosmetics effective for both sun block and treatment can be made by adding the various types of ultraviolet absorbers.

[0018]

When a melanism inhibitor of the present invention is locally applied on the affected area of the skin such as the skin exposed to ultraviolet rays, the skin having spots or freckles, or the skin pigmented after suntan; the area can be treated or improved, and it can obtain a normal skin color. The dose of 1-20 mg per 1 cm² of the skin surface is suitable in either the case of a cream or ointment, and the dose of 1-10 mg per 1 cm² of the skin surface is suitable in the case of a liquid. However, it is not specifically restricted.

[0019]

Application examples

In the following, the present invention is explained with both synthesis examples and prescription examples.

[0020]

Synthesis Example 1

Synthesis of 2,4-dihydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone:

(a) Both methanol (20 mL) and sodium hydroxide (2.4 g, 60.0 mmol) were introduced into a flask (50 mL). Both p-benzyloxybenzaldehyde (4.2 g, 20.0 mmol) and 2,4-dihydroxyacetophenone (3.0 g, 20.0 mmol) were added, then the reaction was carried out for 4 h. Neutralization was followed by extraction using ethyl acetate, then the residue obtained after removing the solvent was refined by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 5/1). 4-Benzyloxy-2',4'-dihydroxychalcone (2.1 g, 6.1 mmol) was obtained with a yield of 30.3%.

(b) 5 % Pb/C (210 mg, 10 wt%) was introduced into a flask (100 mL), followed by addition of both 4-benzyloxy-2',4'-dihydroxychalcone (2.1 g, 6.1 mmol) and ethanol (30 mL). While blowing hydrogen gas in at standard temperature, the reaction was carried out for 8 h. The catalyst was removed by filtration, then the residue obtained after removal of the catalyst was refined by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 5/1), followed by recrystallization

(ethyl acetate-hexane). 2,4-Dihydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone (0.94 g, 3.6 mmol) was obtained with a yield of 59.7%.

Achromatic crystals

mp 156.2~157.4°C

¹H-NMR(200MHz,DMSO-d₆,TMS) δ : 2.8(2H,dd,J=7.4Hz,7.6 Hz), 3.2(2H,dd,J=7.3Hz,7.7Hz), 6.2(1H,d,J=8.2Hz), 6.3(1H,dd,J=2.0Hz,8.7Hz), 6.7(2H,d,J=8.2Hz), 7.1(2 H,d,J=8.2Hz), 7.8(1H,d,J=8.8Hz).
IR(cm⁻¹,KBr) : 3500(br), 3300(br), 1640(m), 1620 (s), 1530(m)

[0021]

Synthesis Example 2

Synthesis of p-hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone

p-Benzyloxybenzaldehyde (8.4 g, 40.0 mmol), 4'-hydroxyacetophenone (5.4 g, 40.0 mmol), and sodium hydroxide (3.2 g, 80.0 mmol) were used to carry out the reaction at 60°C for 8 h using the same process as in Synthesis Example 1 (a). Recrystallization followed. 4-Benzyloxy-4'-hydroxychalcone (9.8 g, 29.6 mmol) was obtained. Reaction of the chalcone (5 g, 15.5 mmol) was carried out using 5% Pd/C as the catalyst for 24 h using the same process as in Synthesis Example 1 (b). Then, the reaction product was refined by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 5/1). p-Hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone (1.7 g, 6.8 mmol) was obtained with a yield of 45.1%.

Achromatic crystal

mp 149.0–151.0°C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, TMS) δ : 2.8(2H, t, J=7.5Hz), 3.2(2H, t, J=7.5Hz), 6.6(1H, d, J=8.4Hz), 6.8(1H, d, J=8.5Hz), 7.0(1H, d, J=8.4Hz), 7.8(1H, d, J=8.6Hz)
 IR (cm⁻¹, KBr) : 3450(br), 3200(br), 1680(s), 1610(s), 1530(s)

Synthesis Example 3

Synthesis of p-methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone

p-benzyloxybenzaldehyde (2.1 g, 10.0 mmol), 4'-methyl acetophenone (1.3 g, 10.0 mmol), and sodium hydroxide (0.4 g, 10.0 mmol) were used to carry out the reaction at 60°C for 24 h using the same process as in Synthesis Example 1 (a).

Recrystallization followed. 4-Benzyloxy-4'-methyl chalcone (2.6 g, 7.9 mmol) was obtained. Reaction of the chalcone (2.5 g, 7.6 mmol) was carried out using 5% Pd/C (250 mg) as the catalyst for 4 days using the same process as in Synthesis Example 1 (b). Then, the reaction product was refined by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 5/1).

p-Methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone (857.3 mg, 3.6 mmol) was obtained with a yield of 46.9%.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 2.4(3H, s), 3.0(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.2(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.5(1H, s), 6.8(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.1(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.3(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.9(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)
 IR (cm^{-1} , KBr): 3450(br), 3050(w), 1680(s), 1620(s), 1520(s)

[0023]

Synthesis Example 4

Synthesis of 4-hydroxyl-2-methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
 p-Benzyloxybenzaldehyde (4.2 g, 20.0 mmol),
 2'-methyl-4'-hydroxyacetophenone (3.0 g, 20.0 mmol), and sodium
 hydroxide (1.6 g, 40.0 mmol) were used to carry out the reaction
 at 60°C for 3 days using the same process as in Synthesis
 Example 1 (a). Recrystallization followed. 4-Benzyloxy-2'-methyl
 hydroxychalcone (5.3 g, 15.4 mmol) was obtained. Reaction of the
 chalcone (5.0 g, 14.5 mmol) was carried out using 5% Pd/C (0.5 g)
 as the catalyst for 4 days using the same process as in Synthesis
 Example 1 (b). Then, the reaction product was refined by silica
 gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 5/1).
 4-Hydroxy-2-methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone (2.8 mg,
 10.9-mmol) was obtained with a yield of 75.4%.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, TMS) δ: 2.3(3H, s), 2.7(2H, t, J=7.2Hz), 3.1(2H, t, J=7.2Hz), 6.6(4H, m), 7.0(2H, d, J=8.0Hz), 7.7(1H, d, J=9.7Hz)
IR (cm⁻¹, KBr): 3200(br), 3000(w), 1660(s), 1620(s), 1580(s), 1520(s)

[0024]

Synthesis Example 5

Synthesis of 2-methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone

p-Benzyloxybenzaldehyde (2.1 g, 10.0 mmol), 2'-methylacetophenone (1.3 g, 10.0 mmol), and sodium hydroxide (0.4 g, 10.0 mmol) were used to carry out reaction at 60°C for 48 h using the same process as in Synthesis Example 1 (a). Recrystallization followed. 4-Benzyloxy-2'-methyl chalcone (2.4 g, 7.2 mmol) was obtained. Reaction of the chalcone (2.0 g, 6.0 mmol) was carried out using 5% Pd/C (0.2 g) as the catalyst for 5 days using the same process as in Synthesis Example 1 (b). Then, the reaction product was refined by silica gel column chromatography (hexane/chloroform).

2-Methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone (0.7, 2.8 mmol) was obtained with a yield of 45.5%.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 2.4(3H, s), 3.0(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.2(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.5(1H, s), 6.8(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.1(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.3(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.9(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)
 IR (cm^{-1} , KBr): 3400(br), 2950(v), 1680(s), 1630(s), 1530(s)

[0025]

Synthesis Example 6

Synthesis of 2-hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
p-Benzyloxybenzaldehyde (4.2 g, 20.0 mmol),
2'-hydroxyacetophenone (2.7 g, 20.0 mmol), and sodium
2'-hydroxide (1.6 g, 40.0 mmol) were used to carry out reaction
at 50°C for 14 h using the same process as in Synthesis
Example 1 (a). Recrystallization followed.
4-Benzyloxy-2'-hydroxychalcone (3.5 g, 10.5 mmol) was obtained.
Reaction of the chalcone (2.6 g, 7.0 mmol) was carried out using
5% Pd/C (0.26 mmol) as the catalyst for 24 h using the same
process as in Synthesis Example 1 (b). Then, the reaction product
was refined by silica gel column chromatography (hexane/ethyl
acetate). p-Hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone (0.9 mg,
3.8 mmol) was obtained with a yield of 47.5%.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃, TMS) δ : 3.0 (2H, t, J=7.5Hz), 3.3 (2H, t, J=7.5Hz), 6.8 (2H, d, J=8.5Hz), 6.9 (1H, ddd, J=1.1 Hz, 8.2Hz, 8.2Hz), 7.0 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1 (2H, d, J=8.5Hz), 7.5 (1H, ddd, J=1.6Hz, 8.0Hz, 8.0Hz), 7.7 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.0Hz)
IR (cm⁻¹, KBr) : 3450(br), 3200(w), 1660(s), 1630(s), 1220(s)

[0026]

Synthesis Example 7

Synthesis of 2-aminophenyl-p-hydroxyphenetyl ketone

p-Benzyloxybenzaldehyde (4.2 g, 20.0 mmol), 2'-amino acetophenone (2.7 g, 20.0 mmol), and sodium hydroxide (1.6 g, 40.0 mmol) were used to carry out reaction at 60°C for 7 h using the same process as in Synthesis Example 1 (a). Recrystallization (diethyl ether) followed. 4-Benzyloxy-2'-amino chalcone (2.7 g, 8.3 mmol) was obtained. Reaction of the chalcone (1.0 g, 3.0 mmol) was carried out using 5 % Pd/C (100 mg) as a catalyst for 3 h in the same process used in Synthesis example 1 (b). Then, the reaction product was refined by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 5/1). 2-aminophenyl-p-hydroxyphenetyl ketone (0.6 mg, 2.4 mmol) was obtained with a yield of 32.5%.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃, TMS) δ : 3.0 (2H, t, J=8.1Hz), 3.2 (2H, t, J=8.1Hz), 4.9 (1H, br), 6.3 (2H, br), 6.5 (2H, m), 6.8 (2H, d, J=8.5Hz), 7.1 (2H, d, J=8.5Hz), 7.1 (2H, d, J=8.5Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.7 (1H, d, J=7.8Hz)
IR (cm⁻¹, KBr) : 3500 (m), 3400 (s), 1680 (s), 1640 (m), 1610 (m), 1220 (s)

[0027]

Synthesis Example 8

Synthesis of 1,3-bis(p-hydroxyphenyl)-1-propanol

Both sodium borate hydride (64.3 mg) and ethanol (20 mL) were introduced into a flask (50 mL) in nitrogen gas atmosphere. p-Hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone (0.8 g, 3.4 mmol)/ethanol (10 mL) was gradually added dropwise at standard temperature, then after the dropwise addition was completed, the reaction was carried out for 3 h under reflux. Hydrolysis was followed by extraction using ethyl acetate, then the residue obtained after removing the solvent was refined by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1). 1,3-bis(p-Hydroxyphenyl)-1-propanol (0.28 g, 1 mmol) was obtained with a yield of 33.7%.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ : 1.8(2H, m), 2.4(2H, m),
4.3(1H, m), 5.0(1H, br), 6.7(4H, m), 6.9(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
7.1(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
IR(cm^{-1} , KBr): 3450(m), 3400(s), 1620(m), 1610(m),
1530(m)

[0028]

Synthesis Example 9

Synthesis of 1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-3-p-hydroxyphenyl
propane

4-Hydroxy-2-methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone (1.0 g,
3.9 mmol) was introduced into a flask (100 mL) in a nitrogen gas
atmosphere, then cooled to 0°C. After adding aluminum chloride
(1.0 g, 3.9 mmol), aluminum lithium hydride (0.3 g, 7.8 mmol)
was gradually added. Reaction was carried out at 60°C for 4 h,
followed by hydrolysis then extraction using ethyl acetate. The
residue obtained after removing the solvent was refined by silica
gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1).
1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)-3-p-hydroxyphenyl propane (0.67 g,
2.6 mmol) was obtained with a yield of 70.0%.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1.8(2H, m), 2.5(2H, t, J=7.6Hz), 2.6(2H, t, J=7.6Hz), 5.0(1H, br), 5.1(1H, br), 6.6(2H, m), 6.8(2H, d, J=8.5Hz), 7.0(2H, d, J=7.8Hz), 7.2(2H, d, J=8.5Hz)
 IR (cm^{-1} , NaCl): 3400(br), 2950(w), 1630(m), 1620(m), 1530(m), 1260(s)

[0029]

Test Example 1

Evaluation of tyrosinase activity in the back skin of mice where trichosis's were incubated:

The back trichosis's of C57BL mice (8-11 days old) with high melanism were incubated for 3 to 4 days. During the incubation an evaluation sample was added to the culture solution (final concentration: 5 mM). After the incubation was completed, the enzyme tyrosinase activity responsible for melanism was measured by the amount of free tritium obtained from ^3H -tyrosine, then compared with that of a control to perform evaluation. The results are shown in Table I.

Inhibition effect: None

[0030]

Table I

①	試料	抑制効果	②
②	2,4-ジヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	++	
③	p-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	+	
④	p-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	+	
⑤	4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	++	
⑥	2-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	±	
⑦	2-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	++	
⑧	2-アミノフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	++	
⑨	1,3-ビス(p-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール	++	
⑩	1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-3-p-ヒドロキシフェニルプロパン	++	
⑪	対照 (エタノール溶液)	0	

- Key: 1 Sample
- 2 2,4-Dihydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
- 3 p-Hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
- 4 p-Methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
- 5 4-Hydroxy-2-methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
- 6 2-Methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
- 7 2-Hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
- 8 2-Aminophenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
- 9 1,3-Bis(p-hydroxyphenyl)-1-propanol
- 10 1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)-3-p-hydroxyphenyl propane
- 11 Control (ethanol solution)
- 12 Inhibition effect

[0031]

Test Example 2

Brown guinea pigs having melanin pigment spots were used. After pigmentation was performed, the effect for improvement on color fading of the pigmentation was measured.

Test method

Brown guinea pigs (having similar skin color to that of the yellow strain, and initiating formation of pigment spots about 4 days after irradiation of ultraviolet rays, and exhibiting the darkest color after about 8 days) were used. The back hair of each guinea pig was first shaved by Barikan [transliteration], followed by shaving with an electric razor. 8-Methoxypsoralen (PUVA) was administered to the abdominal cavity of the guinea pig, then it was irradiated with UVA (LBB lamp, 3.1 mW/cm^2) for 5 min. 15 days after the irradiation, 5% solution (ethanol: 80%, water: 20%) of the evaluation sample was continuously applied on the areas having PUVA pigment spots twice a day for 24 days. The degree of skin color darkening was visually evaluated using the following standard, and the evaluation points were averaged to measure the effect. The results are shown in Table-II.

Evaluation standard: 0: No pigmentation was observed; 1: Slight pigmentation with unclear boundaries was observed; 2: Medium pigmentation with clear boundaries was observed; 3: Strong pigmentation with clear boundaries was observed.

Results:

[0032]

Table II

① 試料	塗布前 ⑦	30日後 ⑧
② 2-アミノフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	2.6±0.30	1.1±0.61
③ 2-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	2.5±0.48	1.2±0.52
④ 2,4-ジヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	2.6±0.55	1.6±0.61
⑤ p-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	2.8±0.43	1.6±0.53
⑥ 対照 (エタノールのみを塗布)	2.5±0.36	2.3±0.38

Key: 1 Sample
 2 2-Aminophenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
 3 2-Hydrophenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
 4 2,4-Dihydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
 5 p-Hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone
 6 Control (application of ethanol alone)
 7 Before application
 8 After 30 days

[0033]

Prescription Example 1

Lotion melanism inhibitor

(Composition)

(wt%)

2-Aminophenyl-p-hydroxyphenetyl ketone:

5

Glycerin:

4

Polyoxyethylene cured castor oil:

1.5

Ethanol:

10

Sodium pyrrolidone carboxylate:

2

Perfume:

small amount

Distilled water:

remaining

Total

100

[0034]

Prescription Example 2

Oil essence melanism inhibitor

(Composition)

(wt%)

4-Hydroxy-2-methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone: 5

Mink oil: 55

Wheat germ oil: 45

Total

100

[0035]

Prescription Example 3

Powder essence melanism inhibitor

(Composition)

2-Hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone:

Mannitol:

Total

(wt%)

5

95

100

[0036]

Prescription Example 4

W/O moisturizing cream melanism inhibitor

(Composition)

1,3-Bis (p-Hydroxyphenyl)-1-propanol:

Vaseline:

Cholesterol:

Cetanol:

Sorbitan sesquiolate:

Liquid lanolin:

Isopropyl palmitate:

Squalane:

Solid paraffin:

Butyl paraben:

Methyl paraben:

Glycerin:

Perfume:

Distilled water:

(wt%)

5

4

0.6

0.5

2

4

8

10

4

0.1

0.1

3

0.2

balance

Total 100

[0037]

Prescription Example 5

W/O moisturizing cream melanism inhibitor (Composition)	(wt%)
1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)- 3-p-hydroxyphenyl propane:	5
Stearic acid:	2
Cetanol:	4
Vaseline:	5
Squalane:	8
Hardened palm oil:	4
Polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate:	1.4
Lipophilic glycerin monostearate:	2.4
Butyl paraben:	0.1
Methyl paraben:	0.1
Glycerin:	3
Dipropylene glycol:	3
Potassium hydroxide:	0.2
Perfume:	0.2
Distilled water:	balance
Total	100

[0038]

Prescription Example 6

Emulsion melanism inhibitor (Composition)	(wt%)
2-Aminophenyl-p-hydroxyphenetyl ketone:	5
Stearic acid:	1
Cetanol:	2
Vaseline:	2.5
Squalane:	4
Hardened palm oil:	2
Polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate:	1.4
Lipophilic glycerin monostearate:	1.2
Butyl paraben:	0.1
Methyl paraben:	0.1
Glycerin:	3
Dipropylene glycol:	3
Potassium hydroxide:	0.2
Carboxyvinyl polymer:	0.2
Perfume:	0.2
Distilled water:	balance
Total	100

[0039]

Prescription Example 7

Mask (peel-off paste) melanism inhibitor

(Composition)	(wt%)
p-Methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone:	10
Polyvinyl alcohol:	12
Sodium carboxymethylcellulose:	3
Dipropylene glycol:	2
Glycerin:	2
Ethanol:	5
Olive oil:	3
Polyoxyethylene hardened castor oil (30E.O):	0.5
Titanium oxide:	8
Kaolin:	6
Perfume:	0.1
Methyl paraben:	0.1
Distilled water:	balance
Total	100

[0040]

Prescription Example 8

Ointment melanism inhibitor

(Composition)	(wt%)
p-Hydroxyphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone:	10
White Vaseline:	90
Total	100

[0041]

Prescription Example 9

Lotion type melanism inhibitor:

(Composition)

2-Methylphenyl-p-hydroxyphenetyl ketone:

Ethanol:

Total

(wt%)

10

90

100

[0042]

Effect of the invention

Since the melanism inhibitor of the present invention is effective to improve pigmentation, when it is locally applied on an area of the skin having spots or freckles or which is pigmented after a suntan, it can treat or improve the affected area of the skin. Dihydrochalcone derivatives (1) used as active ingredients can be easily mixed with a cosmetic base.

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-213729

(43)公開日 平成5年(1993)8月24日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/42		7252-4C		
7/00	X	9165-4C		
	C	9165-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全9頁)

(21)出願番号	特願平4-16533	(71)出願人	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
(22)出願日	平成4年(1992)1月31日	(72)発明者	北山 隆 栃木県河内郡上三川町上蒲生2168 花王上三川社宅1棟301号
		(72)発明者	安藤 正知 栃木県宇都宮市御幸本町4701-25
		(72)発明者	西澤 義則 栃木県宇都宮市刈沼町251-33
		(72)発明者	芋川 玄爾 栃木県宇都宮市氷室町1022-89
		(74)代理人	弁理士 有賀 三幸 (外2名)

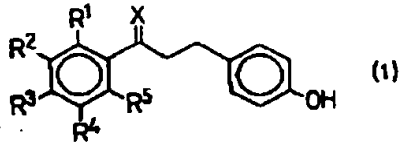
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 メラニン抑制剤

(57)【要約】

【構成】 一般式(1)

【化1】



〔式中、R¹~R⁵は同一でも異なってもよく、水素原子、水酸基、アミノ基又は低級アルキル基を、Xは水素原子、酸素原子又は水酸基を、破線は二重結合があってもよいことを示す。〕で表わされるジヒドロカルコン誘導体を有効成分とするメラニン抑制剤。

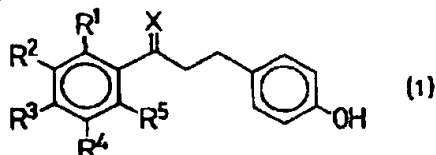
【効果】 本発明のメラニン抑制剤は、色素沈着改善効果に優れ、皮膚のしみ、そばかす、日焼け後の色素沈着部に局所的に適用することにより、該部位を治療・改善し、正常な皮膚色に戻すことができる。また有効成分であるジヒドロカルコン誘導体(1)は、化粧品基剤への配合性に優れたものである。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



〔式中、 $R^1 \sim R^5$ は同一でも異なってもよく、水素原子、水酸基、アミノ基又は低級アルキル基を、 X は水素原子、酸素原子又は水酸基を、破線は二重結合があってもよいことを示す。〕で表わされるジヒドロカルコン誘導体を有効成分とするメラニン抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ジヒドロカルコン誘導体を有効成分とするメラニン抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】しみ、そばかす及び日焼け後の色素沈着は、加齢に伴い発生、増加、或いは消失しにくくなり、中高年齢層の肌の悩みとなっている。これらの色素沈着症の発症機構は未だ明確にはされていないが、太陽光線、特に紫外線や、メラノサイト刺激ホルモンなどの作用により、表皮メラノサイトでのメラニン合成機能が亢進したためと考えられる。また、表皮角化細胞（ケラチノサイト）の加齢に伴う角化遅延化も、表皮内のメラニン顆粒密度の増加、即ち臨床的に色素沈着が増加する症状を発現するものと考えられる。更にこれらの色素沈着部は局部的に存在し、周囲の正常皮膚色と明らかに差異が生ずることもある。

【0003】これらの後天的な色素、即ちメラニンの沈着部を正常な皮膚色にまで回復させる薬剤が強く望まれており、これまでも多くの薬剤が開発され商品化されてきた。例えば、近年、優れた還元能を有するビタミンC（L-アスコルビン酸）誘導体を用いた化粧品も用いられてきたが、安定性に難があるとともに、外用では効果がほとんど認められないのが現状であった。

【0004】一方、欧米において、ハイドロキノンがしみの治療や黒人皮膚を白くする等の薬剤として用いられているが、これも物質自体の安全性（刺激性、アレルギー性）に問題があり、また白斑を生じさせるケースもあるなどの点から薬剤として配合することには問題がある。その他にも種々のメラニン抑制剤が報告されているが、イソフラボン誘導体（特開昭58-225004号公報）や、桂皮酸誘導体としてp-ヒドロキシ桂皮酸（特開昭59-196813号公報）、p-ヒドロキシ桂皮酸アミド誘導体（特開昭62-56459号公報）等が知られている。しかしながら、色素沈着改善効果及び化粧品基剤への配合性が共に優れた物質は知られていないのが現状である。

2

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、色素沈着改善効果を有し、かつ化粧品基剤への配合性の面で優れた性能を有するメラニン抑制剤を提供することを目的とする。

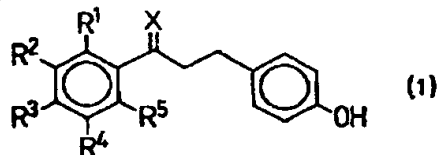
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、メラニン生成機構の研究を通して、色素沈着を減少或いは消失させる物質を得るべく鋭意検討した結果、特定のジヒドロカルコン誘導体がメラニン生成抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は次の一般式(1)

【0008】

【化2】



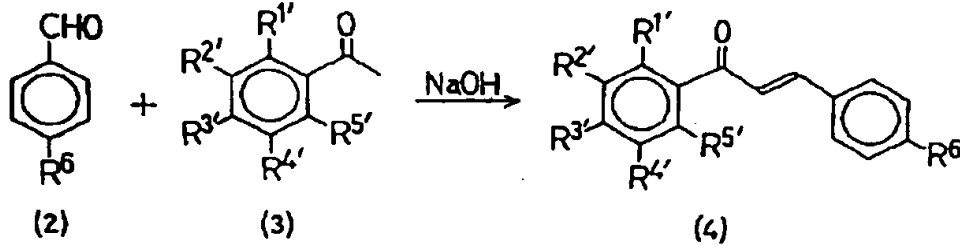
【0009】〔式中、 $R^1 \sim R^5$ は同一でも異なってもよく、水素原子、水酸基、アミノ基又は低級アルキル基を、 X は水素原子、酸素原子又は水酸基を、破線は二重結合があってもよいことを示す。〕で表わされるジヒドロカルコン誘導体を有効成分とするメラニン抑制剤を提供するものである。上記一般式(1)中、低級アルキル基としては、炭素数1～5のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

【0010】本発明において用いられるジヒドロカルコン誘導体(1)としては、例えば、2,4-ジヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン、p-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン、p-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン、4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン、2-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン、p-メトキシフェニル-p-メトキシフェネチルケトン、2-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン、2-メトキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン、2-アミノフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン、2-アミノフェニル-p-メトキシフェネチルケトン、2-ヒドロキシフェニルフェネチルケトン、1-(p-ヒドロキシフェニル)-3-(p-ヒドロキシフェニル) 1-プロパノールなどが好ましいものとして挙げられる。特に好適な化合物としては、2-アミノフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン

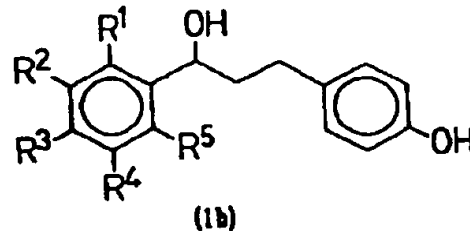
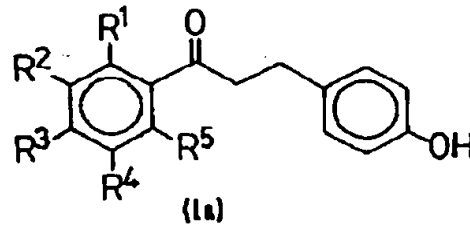
を挙げることができる。
【0011】ジヒドロカルコン誘導体(1)は、文獻（例えばT. A. Geissman and R. O. Clinton, J. Am. Chem. Soc., 68, 697(1946)）記載の方法に従って、あるいはそれに準じて合成できる。例えば、下記反応式に従っ

3

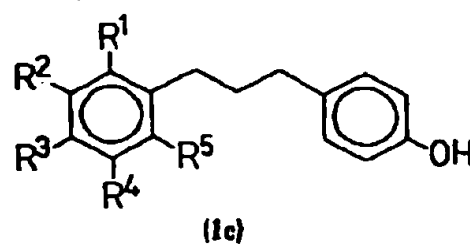
て、*p*-ヒドロキシベンズアルデヒド又はその水酸基保護体(2)とアセトフェノン誘導体(3)とのアルドール縮合によりカルコン誘導体(4)を得、次いで脱保護及び水素添加することによりXが酸素原子である化合物(1a)が、更にカルボニル基を還元することによりXが水酸基である*



(A) 保護基がメチル基の場合
1) HBr 2) H₂
(B) 保護基がベンジル基の場合
H₂



又は



【0013】〔式中、R⁶は水酸基、メトキシ基又はベンジルオキシ基を、R^{1'}～R^{5'}は同一でも異なってもよく、水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、メトキシ基又はベンジルオキシ基を、R¹～R⁵は前記と同じ意味を示す〕

【0014】本発明のメラニン抑制剤には、上記ジヒドロカルコン誘導体(1)を、単独で、又は二種以上を組み合わせて配合することができ、その配合量は、全組成中に0.01～50重量%、特に0.1～20重量%が好ましい。

【0015】本発明のメラニン抑制剤は、種々の形態にすることができるが、一般には、ローション状、乳液状、クリーム状、軟膏状、スティック状、有機溶媒による溶液状、パック状、ゲル状等の化粧料とするのが好ましい。

*化合物(1b)又はXが水素原子である化合物(1c)が製造される。

【0012】

【化3】

※【0016】本発明のメラニン抑制剤には、本発明の効果を損ねない範囲でジヒドロカルコン誘導体(1)以外の任意の成分を配合することができ、その剤型に応じて、化粧料に通常配合される成分、例えば精製水、エタノール、油性物質、保湿剤、増粘剤、防腐剤、乳化剤、薬効成分、粉体、香料、乳化安定剤、pH調整剤等を配合することができる。

【0017】具体的には、油性成分としては流動パラフィン、ワセリン、パラフィンワックス、スクワラン、ミツロウ、カルナウバロウ、オリーブ油、ラノリン、高級アルコール、脂肪酸、高級アルコールと脂肪酸の合成エステル油、シリコン油等が挙げられ、保湿剤としてはソルビトール、キシリトール、グリセリン、マルチトール、

※50 プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、

5

1,4-ブチレングリコール、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム、ポリオキシプロピレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等が挙げられ、増粘剤としてはカルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、カラギーナン、ゼラチン等の水溶性高分子、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の電解質などが挙げられ、防腐剤としては尿素、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、安息香酸ナトリウム等が挙げられ、乳化剤としてはポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤が挙げられ、粉体としてはタルク、セリサイト、マイカ、カオリン、シリカ、ベントナイト、パーミキュライト、亜鉛華、雲母、雲母チタン、酸化チタン、酸化マグネシウム、酸化ジルコニウム、硫酸バリウム、ベンガラ、酸化鉄、群青等が挙げられ、pH調整剤としては乳酸-乳酸ナトリウム、クエン酸-クエン酸ナトリウム等の緩衝剤が挙げられる。また種々の有効成分として、アラントイン、ビタミンE誘導体、グリチルリチン、アスコルビン酸誘導体、コージ酸、アルブチン、パンテチン酸誘導体、アラセンタエキス、抗炎症剤、ヨクイニン、各種植物抽出物等を添加することにより、メラニン抑制効果の向上を図ることができる。更に、種々の紫外線吸収物質を添加することにより、日焼けの予防効果と治療効果を兼ね備えた化粧料とすることもできる。

【0018】本発明のメラニン抑制剤は、紫外線による皮膚の炎症、しみ、そばかす、日焼け後の色素沈着部等の患部に局所的に適用することにより、該部位を治療・改善し、正常な皮膚色に戻すことができる。また、一般にその用量は、例えばクリーム状又は軟膏状の製剤の場合、皮膚面1cm²当たり1~20mg、液状製剤の場合、同じく1~10mgとするのが好ましいが、これに限定されるものではない。

【0019】

【実施例】次に、合成例及び処方例を挙げて本発明を説明する。

【0020】合成例1

2,4-ジヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトンの合成:

(a) 50mlフラスコ中に、メタノール20ml及び水酸化ナトリウム(2.4g, 60.0mmol)を入れる。p-ベンジロキシベンズアルデヒド(4.2g, 20.0mmol)及び2',4'-ジヒドロキシアセトフェノン(3.0g, 20.0mmol)を加え、60℃で4時間反応させた。中和後、酢酸エチルで抽出し、溶媒留去後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

6

(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製して、4-ベンジロキシ-2',4'-ジヒドロキシカルコン(2.1g, 6.1mmol)を得た。収率30.3%。

(b) 100mlフラスコ中に、5%Pd/C(210mg, 10wt%)を入れ、続いて4-ベンジロキシ-2',4'-ジヒドロキシカルコン(2.1g, 6.1mmol)及びエタノール30mlを加えた。室温で水素ガスを吹き込みながら、8時間反応させた。ろ過により触媒を除去し、溶媒留去後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製した。更に再結晶を行い(酢酸エチル-ヘキサン)、2,4-ジヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン(0.94g, 3.6mmol)を得た。収率59.7%。

無色結晶 mp 156.2~157.4℃

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, TMS) δ: 2.8(2H, dd, J=7.4Hz, 7.6Hz), 3.2(2H, dd, J=7.3Hz, 7.7Hz), 6.2(1H, d, J=8.2Hz), 6.3(1H, dd, J=2.0Hz, 8.7Hz), 6.7(2H, d, J=8.2Hz), 7.1(2H, d, J=8.2Hz), 7.8(1H, d, J=8.8Hz),

IR(cm⁻¹, KBr): 3500(br), 3300(br), 1640(m), 1620(s), 1530(m)

【0021】合成例2

p-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトンの合成: p-ベンジロキシベンズアルデヒド(8.4g, 40.0mmol)、4'-ヒドロキシアセトフェノン(5.4g, 40.0mmol)及び水酸化ナトリウム(3.2g, 80.0mmol)を用い、合成例1(a)と同様の操作により、60℃で8時間反応させた。再結晶して4-ベンジロキシ-4'-ヒドロキシカルコン(9.8g, 29.6mmol)を得た。このカルコン(5g, 15.1mmol)を、5%Pd/C(630mg)を触媒として合成例1(b)と同様の操作により24時間反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製して、p-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン(1.7g, 6.8mmol)を得た。収率45.1%。

無色結晶 mp 149.0~151.0℃

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, TMS) δ: 2.8(2H, t, J=7.5Hz), 3.2(2H, t, J=7.5Hz), 6.6(1H, d, J=8.4Hz), 6.8(1H, d, J=8.6Hz), 7.0(1H, d, J=8.4Hz), 7.8(1H, d, J=8.6Hz)

IR(cm⁻¹, KBr): 3450(br), 3200(br), 1680(s), 1610(s), 1530(s)

【0022】合成例3

p-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトンの合成: p-ベンジロキシベンズアルデヒド(2.1g, 10.0mmol)、4'-メチルアセトフェノン(1.3g, 10.0mmol)及び水酸化ナトリウム(0.4g, 10.0mmol)を用い、合成例1(a)と同様の操作により、60℃で24時間反応させた。再結晶して4-ベンジロキシ-4'-メチルカルコン(2.6g, 7.9mmol)を得た。このカルコン(2.5g, 7.6mmol)を、5%Pd/C(250mg)を触媒として合成例1(b)と同様の操作により、4日間反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し

7

て、*p*-メチルフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトン (857.3mg, 3.6mmol) を得た。収率46.9%。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃, TMS) δ: 2.4(3H, s), 3.0(2H, t, J=7.5Hz), 3.2(2H, t, J=7.5Hz), 5.5(1H, s), 6.8(2H, d, J=8.4Hz), 7.1(2H, d, J=8.4Hz), 7.3(2H, d, J=8.1Hz), 7.9(2H, d, J=8.1Hz)

IR(cm⁻¹, KBr): 3450(br), 3050(w), 1680(s), 1620(s), 1520(s)

【0023】合成例4

4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトンの合成: *p*-ベンジロキシベンズアルデヒド (4.2g, 20.0mmol)、2'-メチル-4'-ヒドロキシアセトフェノン (3.0g, 20.0mmol) 及び水酸化ナトリウム (1.6g, 40.0mmol) を用い、合成例1(a)と同様の操作により、60℃で3日間反応させた。再結晶して4-ベンジロキシ-2'-メチル-4'-ヒドロキシカルコン (5.3g, 15.4mmol) を得た。このカルコン (5.0g, 14.5mmol) を、5%Pd/C (0.5g) を触媒として合成例1(b)と同様の操作により4日間反応させた。再結晶(酢酸エチル/クロロホルム)で精製して、4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトン (2.8g, 10.9mmol) を得た。収率75.4%。

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, TMS) δ: 2.3(3H, s), 2.7(2H, t, J=7.2Hz), 3.1(2H, t, J=7.2Hz), 6.6(4H, m), 7.0(2H, d, J=8.0Hz), 7.7(1H, d, J=9.7Hz)

IR(cm⁻¹, KBr): 3200(br), 3000(w), 1660(s), 1620(s), 1580(s), 1520(s)

【0024】合成例5

2-メチルフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトンの合成: *p*-ベンジロキシベンズアルデヒド (2.1g, 10.0mmol)、2'-メチルアセトフェノン (1.3g, 10.0mmol) 及び水酸化ナトリウム (0.4g, 10.0mmol) を用い、合成例1(a)と同様の操作により、60℃で48時間反応させた。再結晶して4-ベンジロキシ-2'-メチルカルコン (2.4g, 7.2mmol) を得た。このカルコン (2.0g, 6.0mmol) を、5%Pd/C (0.2g) を触媒として合成例1(b)と同様の操作により5日間反応させた。再結晶(ヘキサン/クロロホルム)で精製して、2-メチルフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトン (0.7g, 2.8mmol) を得た。収率45.5%。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃, TMS) δ: 2.4(3H, s), 3.0(2H, t, J=7.5Hz), 3.2(2H, t, J=7.5Hz), 5.5(1H, s), 6.8(2H, d, J=8.4Hz), 7.1(2H, d, J=8.4Hz), 7.3(2H, d, J=8.1Hz), 7.9(2H, d, J=8.1Hz)

IR(cm⁻¹, KBr): 3400(br), 2950(w), 1680(s), 1630(s), 1530(s)

【0025】合成例6

2-ヒドロキシフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトンの合成: *p*-ベンジロキシベンズアルデヒド (4.2g, 20.0mmol)、2'-ヒドロキシアセトフェノン (2.7g, 20.0mmol) 及び水酸化ナトリウム (1.6g, 40.0mmol) を用い、合

8

成例1(a)と同様の操作により、50℃で14時間反応させた。再結晶(酢酸エチル)して4-ベンジロキシ-2'-ヒドロキシカルコン (3.5g, 10.5mmol) を得た。このカルコン (2.6g, 7.0mmol) を、5%Pd/C (0.26g) を触媒として合成例1(b)と同様の操作により24時間反応させた。再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、2-ヒドロキシフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトン (0.9g, 3.8mmol) を得た。収率47.5%。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃, TMS) δ: 3.0(2H, t, J=7.5Hz), 3.3(2H, t, J=7.5Hz), 6.8(2H, d, J=8.5Hz), 6.9(1H, ddd, J=1.1Hz, 8.2Hz, 8.2Hz), 7.0(1H, d, J=8.2Hz), 7.1(2H, d, J=8.5Hz), 7.5(1H, ddd, J=1.6Hz, 8.0Hz, 8.0Hz), 7.7(1H, dd, J=1.6Hz, 8.0Hz)

IR(cm⁻¹, KBr): 3450(br), 3200(w), 1660(s), 1630(s), 1220(s)

【0026】合成例7

2-アミノフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトンの合成: *p*-ベンジロキシベンズアルデヒド (4.2g, 20.0mmol)、2'-アミノアセトフェノン (2.7g, 20.0mmol) 及び水酸化ナトリウム (1.6g, 40.0mmol) を用い、合成例1(a)と同様の操作により、60℃で7時間反応させた。再結晶(ジエチルエーテル)して4-ベンジロキシ-2'-アミノカルコン (2.7g, 8.3mmol) を得た。このカルコン (1.0g, 3.0mmol) を、5%Pd/C (100mg) を触媒として合成例1(b)と同様の操作により3時間反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製して、2-アミノフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトン (0.6g, 2.4mmol) を得た。収率32.5%。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃, TMS) δ: 3.0(2H, t, J=8.1Hz), 3.2(2H, t, J=8.1Hz), 4.9(1H, br), 6.3(2H, br), 6.6(2H, m), 6.8(2H, d, J=8.5Hz), 7.1(2H, d, J=8.5Hz), 7.1(2H, d, J=8.5Hz), 7.2-7.3(1H, m), 7.7(1H, d, J=7.8Hz)

IR(cm⁻¹, KBr): 3500(m), 3400(s), 1680(s), 1640(m), 1610(m), 1220(s)

【0027】合成例8

1,3-ビス(*p*-ヒドロキシフェニル)-1-アロパノールの合成: 窒素ガス雰囲気下50ml フラスコに、水素化ホウ素ナトリウム (64.3mg) 及びエタノール20mlを入れる。室温で*p*-ヒドロキシフェニル-*p*-ヒドロキシフェネチルケトン (0.8g, 3.4mmol) / エタノール10ml をゆっくり滴下し、滴下終了後還流下3時間反応させた。加水分解後に酢酸エチルで抽出して、溶媒除去後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、1,3-ビス(*p*-ヒドロキシフェニル)-1-アロパノール (0.28g, 1.1mmol) を得た。収率33.7%。

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, TMS) δ: 1.8(2H, m), 2.4(2H, m), 4.3(1H, m), 5.0(1H, br), 6.7(4H, m), 6.9(2H, d, J=8.1Hz), 7.1(2H, d, J=8.4Hz)

50

IR(cm^{-1} , KBr) : 3450(m), 3400(s), 1620(m), 1610(m), 1530(m)

【0028】合成例9

1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-3-p-ヒドロキシフェニルプロパンの合成：窒素ガス雰囲気下100ml フラスコに4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン (1.0g, 3.9mmol) を入れ、0℃に冷却した。塩化アルミニウム (1.0g, 7.8mmol) を添加後、水素化アルミニウムリチウム (0.3g, 7.8mmol) を少しずつ加えた。60℃で4時間反応後加水分解を行い、酢酸エチルで抽出した。溶媒留去後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-3-p-ヒドロキシフェニルプロパン (0.67g, 2.8mmol) を得た。収率70.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1.8(2H, m), 2.5(2H, t, J=7.6Hz), 2.6(2H, t, J=7.6Hz), 5.0(1H, br), 5.1(1H, br), 6.6(2H, m), 6.8(2H, d, J=8.5Hz), 7.0(2H, d, J=7.8Hz), 7. *

* 1(2H, d, J=8.5Hz)

IR(cm^{-1} , NaCl) : 3400(br), 2950(w), 1630(m), 1620(m), 1530(m), 1260(s)

【0029】試験例1

マウス背部皮膚毛包器官培養系のチロシナーゼ活性による評価：メラニン合成を盛んに行っている生後8~11日のC57BL系マウスの背部毛包を3~4日間培養した。培養中、培養液に評価サンプルを添加した (最終濃度5 μM)。培養後、メラニン合成を担う酵素・チロシナーゼ活性を ^3H -チロシンからの遊離トリチウム量により測定し、コントロールと比較し評価した。その結果を表1に示す。

抑制効果 なし : 0

0~5% : \pm

5~35% : +

35%以上 : ++

【0030】

【表1】

試料	抑制効果
2,4-ジヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	++
p-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	+
p-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	+
4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	++
2-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	\pm
2-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	++
2-アミノフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	++
1,3-ビス(p-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール	++
1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-3-p-ヒドロキシフェニルプロパン	++
対照 (エタノール溶液)	0

【0031】試験例2

後天的なメラニン色素斑形成能を有する褐色モルモットを実験動物として用い、色素沈着を形成後、色素沈着に対する褪色改善効果を調べた。

試験方法：褐色モルモット (皮膚色が黄色人種のものと同様、人間と同様紫外線の照射後約4日で色素斑が生じ始め、約8日後に最も黒化するモルモット) を用い、各モルモットの背部毛をバリカンにて刈毛し、更に電気カミソリにて剃毛した。このモルモットに8-メトキシソラレン (PUVA) を腹腔内投与後、UVA (LBBランプ, 3.1mW/cm 2) を5分間照射した。照射15日後より、生じたPUV※50

40※A色素斑部位に評価サンプルの5%溶液 (エタノール80%, 水20%) を1日2回計24日間連続塗布した。皮膚色の黒化度は以下に示すごとく判定基準にて肉眼判定し、評価点を平均しその効果を測定した。この結果を表2に示す。

判定基準：

0 : 色素沈着を認めない。

1 : 境界不明瞭なわずかな色素沈着を認める。

2 : 境界明瞭な中程度の色素沈着を認める。

3 : 境界明瞭な強度の色素沈着を認める。

結果：

【0032】

* * 【表2】

試料	塗布前	30日後
2-アミノフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	2.6±0.30	1.1±0.61
2-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	2.5±0.48	1.2±0.52
2,4-ジヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	2.6±0.55	1.6±0.61
p-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	2.6±0.43	1.6±0.53
対照 (エタノールのみを塗布)	2.5±0.36	2.3±0.38

【0033】処方例1

化粧水型メラニン抑制剤:

(組成)

2-アミノフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	5 (重量%)
グリセリン	4
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1.5
エタノール	10
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	2
香料	微量
精製水	残量
	100

【0034】処方例2

オイルエッセンス型メラニン抑制剤:

(組成)

4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	5 (重量%)
ミンク油	55
小麦胚芽油	40
	100

【0035】処方例3

パウダーエッセンス型メラニン抑制剤:

(組成)

2-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	5 (重量%)
マンニトール	95
	100

【0036】処方例4

W/O型モイストチュアクリーム型メラニン抑制剤:

(組成)

1,3-ビス(p-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール	5 (重量%)
ワセリン	4
コレステロール	0.6
セタノール	0.5
ソルビタンセスキオレート	2
液状ラノリン	4

13	
イソプロピルバルミテート	8
スクワラン	10
固形パラフィン	4
ブチルバラベン	0.1
メチルバラベン	0.1
グリセリン	3
香料	0.2
精製水	バランス
	100

【0037】処方例5

10

W/O型モイスチュアクリーム型メラニン抑制剤：

(組成)

1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-3- α -	
ヒドロキシフェニルプロパン	5 (重量%)
ステアリン酸	2
セタノール	4
ワセリン	5
スクワラン	8
硬化バーム油	4
ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート	1.4
親油型モノステアリン酸グリセリン	2.4
ブチルバラベン	0.1
メチルバラベン	0.1
グリセリン	3
ジプロピレングリコール	3
水酸化カリウム	0.2
香料	0.2
精製水	バランス
	100

【0038】処方例6

30

乳液型メラニン抑制剤：

(組成)

2-アミノフェニル- α -ヒドロキシフェネチルケトン	5 (重量%)
ステアリン酸	1
セタノール	2
ワセリン	2.5
スクワラン	4
硬化バーム油	2
ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート	1.4
親油型モノステアリン酸グリセリン	1.2
ブチルバラベン	0.1
メチルバラベン	0.1
グリセリン	3
ジプロピレングリコール	3
水酸化カリウム	0.2
カルボキシビニルポリマー	0.2
香料	0.2
精製水	バランス
	100

【0039】処方例7

50

15

16

バック型(ペースト状ピールオフタイプ)メラニン抑制剤:

(組成)

p-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	10 (重量%)
ポリビニルアルコール	12
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3
ジアロピレングリコール	2
グリセリン	2
エタノール	5
オリーブ油	3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(30E.0)	0.5
酸化チタン	8
カオリン	6
香料	0.1
メチルバラベン	0.1
精製水	バランス
	100

【0040】処方例8

軟膏型メラニン抑制剤:

(組成)

p-ヒドロキシフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	10 (重量%)
白色ワセリン	90
	100

【0041】処方例9

ローション型メラニン抑制剤:

(組成)

2-メチルフェニル-p-ヒドロキシフェネチルケトン	10 (重量%)
エタノール	90
	100

【0042】

*改善し、正常な皮膚色に戻すことができるものである。

【発明の効果】本発明のメラニン抑制剤は、色素沈着改善効果に優れ、皮膚のしみ、そばかす、日焼け後の色素沈着部に局所的に適用することにより、該部位を治療・*

30 また有効成分であるジヒドロカルコン誘導体(1)は、化粧品基剤への配合性に優れたものである。

フロントページの続き

(72)発明者 城倉 博子
栃木県宇都宮市山本町561-10

(72)発明者 小林 剛
栃木県芳賀郡市貝町市場4594 花王城見寮
E-101